Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted]

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez
Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **5**

1 Wprowadzenie **9**

1.1 Cel analizy 9

1.2 Komparatory 9

1.3 Populacja 10

1.4 Typ analizy ekonomicznej 11

1.5 Perspektywa 11

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie 11

1.7 Cena przedmiotowej technologii 11

1.7.1 Opis schematu podziału ryzyka (RSS) 13

1.8 Ustalenie ceny progowej 13

2 Metodyka analizy **15**

2.1 Opis modelu 15

2.1.1 Długość cykli w modelu 16

2.2 Parametry kliniczne 17

2.2.1 Charakterystyka pacjentów 17

2.2.2 Odpowiedź na leczenie 17

2.2.3 Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia 18

2.2.4 Zgon 19

2.3 Użyteczności 19

2.4 Koszty 20

2.4.1 Koszt substancji 20

2.4.2 Koszt terapii standardowej (BSC) 21

2.4.3 Koszt leczenia towarzyszącego 22

2.4.4 Koszt kwalifikacji do PL 23

2.4.5 Koszt diagnostyki i monitorowania 24

2.4.6 Koszt leczenia zaostrzeń 24

2.4.7 Koszt zdarzeń niepożądanych 26

2.4.8 Koszty związane z wizytami ambulatoryjnymi 27

2.4.9 Koszt hospitalizacji 28

2.4.10 Koszty dodatkowe 28

2.4.11 Koszty poniesione przy braku odpowiedzi na leczenie 29

2.5 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego 31

2.6 Zakres analizy wrażliwości 31

2.6.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości 31
2.6.2 Tornado 32
2.6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości 32
2.7 Walidacja modelu 32
3 Wyniki 34
3.1 Pacjenci z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie 34
3.1.1 Analiza podstawowa 34
3.1.2 Analiza wrażliwości 38
3.2 Pacjenci z AZS o nasileniu ciężkim 47
3.2.1 Analiza podstawowa 47
3.2.2 Analiza wrażliwości 51
[redacted] 61
5 Dyskusja i wnioski 70
6 Aneks 1. Koszt leków w terapii standardowej 75
7 Aneks 2. Koszt leków w terapii towarzyszącej 77
8 Aneks 3. Koszt leczenia zaostrzeń 80
9 Aneks 4. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych 84
10 Aneks 5. Przegląd analiz ekonomicznych 85
10.1 Metodyka przeglądu 85
10.2 Wyniki przeglądu 86
10.3 Omówienie włączonych badań i wnioski 88
10.3.1 Raport NICE TA681 88
11 Aneks 6. Przegląd wartości użyteczności 89
11.1 Metodyka przeglądu 89
11.2 Wyniki przeglądu 90
11.3 Omówienie włączonych badań 91
Spis rysunków 93
Spis tabel 95
Bibliografia 98

Wykaz skrótów i akronimów

APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AZS	atopowe zapalenie skóry
b.d.	brak danych
BARI	baricytynib
BSC	terapia standardowa (ang. *best supportive care*)
CEAC	krzywej akceptowalności efektywności kosztowej, (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CsA	cyklosporyna A
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*)
CZN	cena zbytu netto
EASI	skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry (ang. *Eczema Area and Severity Index*)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
m.c.	masa ciała
mGKS	miejscowe glikokortykosteroidy
mIK	miejscowe inhibitory kalcyneuryny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study*)
PL	program lekowy
PTCA	Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
SE	błąd standardowy (ang. *standard error*)
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Olumiant® (substancja czynna baricytynib, BARI) w dawce 4 mg finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów:

[redacted]

tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego (PL).

Metodyka

Zgodnie z ChPL produktu Olumiant® w przypadku pacjentów z AZS zalecana dawka BARI wynosi 4 mg na dobę. Dawka 2 mg na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę [Olumiant ChPL]. Również w przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez NICE 2020, gdzie opierano się o badanie BREEZE AD-4, w którym rozważano różne dawki BARI (1 mg, 2 mg i 4 mg) vs. placebo, za zalecaną oraz priorytetową uznano dawkę 4 mg, ponieważ zgodnie z ChPL jest to rekomendowana dla większości pacjentów. Zgodnie z powyższym w niniejszej analizie pod uwagę wzięto wyłącznie koszt interwencji właściwy dla stosowania BARI w dawce 4 mg raz na dobę, traktując ten schemat dawkowania jako podstawowy i wskazany w przeważającej części populacji.

Obie dawki baricytynibu (2 mg oraz 4 mg) należy uznać za tę samą technologię medyczną posiadającą wspólną Charakterystykę Produktu Leczniczego: „Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant® wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę można także rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę" [ChPL Olumiant®] - dawka 2 mg nie ma oddzielnego wskazania do stosowania niż dawka 4 mg, jej stosowanie jest wskazywane jako możliwe, ale nie obligatoryjne.

Potwierdzenie dla niskiego odsetka chorych stosujących dawkę 2 mg, zgodnie z informacji zawartej w ChPL produktu oraz w stanowisku NICE, gdzie uznano dawkę 4 mg za wiodącą, [redacted]

Obecnie nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla BARI. Dlatego w analizie jako główny komparator dla ocenianej technologii przyjęto najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC). Jednocześnie w związku z pozytywnymi rekomendacjami AOTMIT dotyczącymi produktu leczniczego Dupixent®, pomimo faktu, iż na dzień złożenia wniosku nie jest objęty refundacją, wybrano go jako komparator dodatkowy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – NFZ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). Z uwagi na nieprzemijający charak-

ter choroby w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Wyniki zaprezentowano osobno w populacji pacjentów: z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie oraz z AZS o nasileniu ciężkim. Oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Analizę ekonomiczną dotyczącą porównania BARI vs. BSC przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego przez firmę ICON modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Ponieważ przedmiotowa choroba wpływa na jakość życia, wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Model, zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych.

Analizę użyteczności kosztów wykonano dla populacji z umiarkowanym i ciężkim AZS, a także wyłącznie dla populacji z ciężką postacią choroby, [redacted] Dodatkowo dla populacji z ciężkim nasileniem choroby wykorzystano dane kliniczne z badania BREEZE AD 4 ograniczone do subpopulacji JAIN-*severe*.

W związku z niepewnością części parametrów, zmiany ich wartości przetestowano w ramach analizy wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych danych dotyczących zużycia zasobów medycznych i kosztów ponoszonych przez chorego.

W związku z pozytywnymi rekomendacjami AOTMIT dotyczącymi produktu leczniczego Dupixent®, przygotowano dodatkową analizę opłacalności stosowania w Polsce BARI w porównaniu z DUPI w leczeniu pacjentów z AZS o nasileniu ciężkim, finansowanych w ramach wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: „lek dostępny w ramach Programu lekowego”. [redacted]

Wyniki

[redacted]

[redacted]

Podsumowanie i wnioski

Obecnie dla pacjentów z AZS [redacted] nie jest dostępne leczenie przyczynowe finansowane ze środków publicznych. BARI stanowi skuteczną metodę leczenia pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie oraz o nasileniu wyłącznie ciężkim. [redacted]

[redacted] Ze względu na możliwość podawania doustnego i korzystny profil ryzyka i korzyści BARI jest ważną i wartościową klinicznie i ekonomicznie opcją leczenia pacjentów z AZS.

BARI rozszerza możliwości leczenia pacjentów z AZS, dla których do tej pory w Polsce nie było dostępne skuteczne leczenie przyczynowe, a stosowane do tej pory leczenie, nie było wystarczająco skuteczne i wiązało się z działaniami niepożądanymi oraz z koniecznością zakupu szeregu różnorodnych preparatów o ograniczonym działaniu. W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia potrzeby medycznej.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Olumiant® (substancja czynna baricytynib, BARI) w dawce 4 mg[1] finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów:

[redacted]

tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego (PL).

1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Olumiant 2021].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Jak wykazano w analizie klinicznej BARI stanowi skuteczną i bezpieczną technologię w AZS, co jest istotne wobec niezaspokojonej potrzeby medycznej pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS, dla których brak skutecznych opcji terapeutycznych. Obecnie dla pacjentów z AZS [redacted] nie jest dostępne leczenie przyczynowe finansowane ze środków publicznych. W Polsce nie jest finansowana żadna technologia, którą zastąpiłby oceniany preparat, w związku z czym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla baricytynibu. Dlatego biorąc pod uwagę

[1] Zgodnie z ChPL produktu Olumiant® w przypadku pacjentów z AZS zalecana dawka BARI wynosi 4 mg na dobę. Dawka 2 mg na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę [Olumiant ChPL]. Również w przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez NICE 2020, gdzie opierano się o badanie BREEZE AD-4, w którym rozważano różne dawki BARI (1 mg, 2 mg i 4 mg) vs. placebo, za zalecaną oraz priorytetową uznano dawkę 4 mg, ponieważ zgodnie z ChPL jest to dawka odpowiednia dla większości pacjentów. Zgodnie z powyższym w niniejszej analizie pod uwagę wzięto wyłącznie koszt interwencji właściwy dla stosowania BARI w dawce 4 mg raz na dobę, traktując ten schemat dawkowania jako podstawowy i wskazany w przeważającej części populacji. Dodatkowo, dla dawki 2 mg proponowane są identyczne warunki cenowe jak w przypadku dawki 4 mg, dlatego uwzględnienie niższej dawki nie miałoby wpływu na wyniki analizy.

obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. [Obwieszczenie MZ] oraz rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla baricytynibu w praktyce klinicznej jest najlepsze leczenie podtrzymujące, dalej nazywane terapią standardową (BSC, ang. *best supportive care*).

Jednocześnie w związku z pozytywnymi rekomendacjami AOTMIT dotyczącymi produktu leczniczego Dupixent®, pomimo faktu, iż na dzień złożenia wniosku nie jest objęty refundacją, wybrano go jako komparator dodatkowy [Rekomendacja AOTMiT].

1.3 Populacja

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]

[redacted]

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Ponieważ przedmiotowa choroba wpływa na jakość życia, wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Model, zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach.

[redacted]

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na nieprzemijający charakter choroby w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano także krótszy horyzont, równy 10 lat.

Wszystkie koszty i efekty w analizie wrażliwości z horyzontem czasu przekraczającym 1 rok podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych [AOTMiT 2016].

1.7 Cena przedmiotowej technologii

BARI jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „1192.0, Baricytynib” w ramach katalogu B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego”, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla baricytynibu w ramach katalogu B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” o stosowanie w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego:

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna 2011]. W związku z powyższym, baricytynib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” [Ustawa refundacyjna 2011].

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [AKL Olumiant 2021] w przypadku komparatora głównego jakim jest BSC nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011] i istnieje swoboda w ustalaniu urzędowej ceny zbytu [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.7.1 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (166 758 PLN/QALY) [Komunikat Prezesa AOTMiT 2021].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności.

2 Metodyka analizy

W analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego niniejszą analizę i opracowany przez firmę ICON. Model spolonizowano w zakresie kosztów i zużycia zasobów. Traktując parametryzację prawdopodobieństwa zdarzeń klinicznych jako integralną część modelu, nie zmieniano wartości tych parametrów w polonizowanym modelu.

2.1 Opis modelu

Model ekonomiczny oparto na strukturze modelu kohortowego Markowa z czterema stanami zdrowia: indukcja (*induction period*), podtrzymanie leczenia (*maintenance period*), brak odpowiedzi (*non-response*) i zgon (*death*).

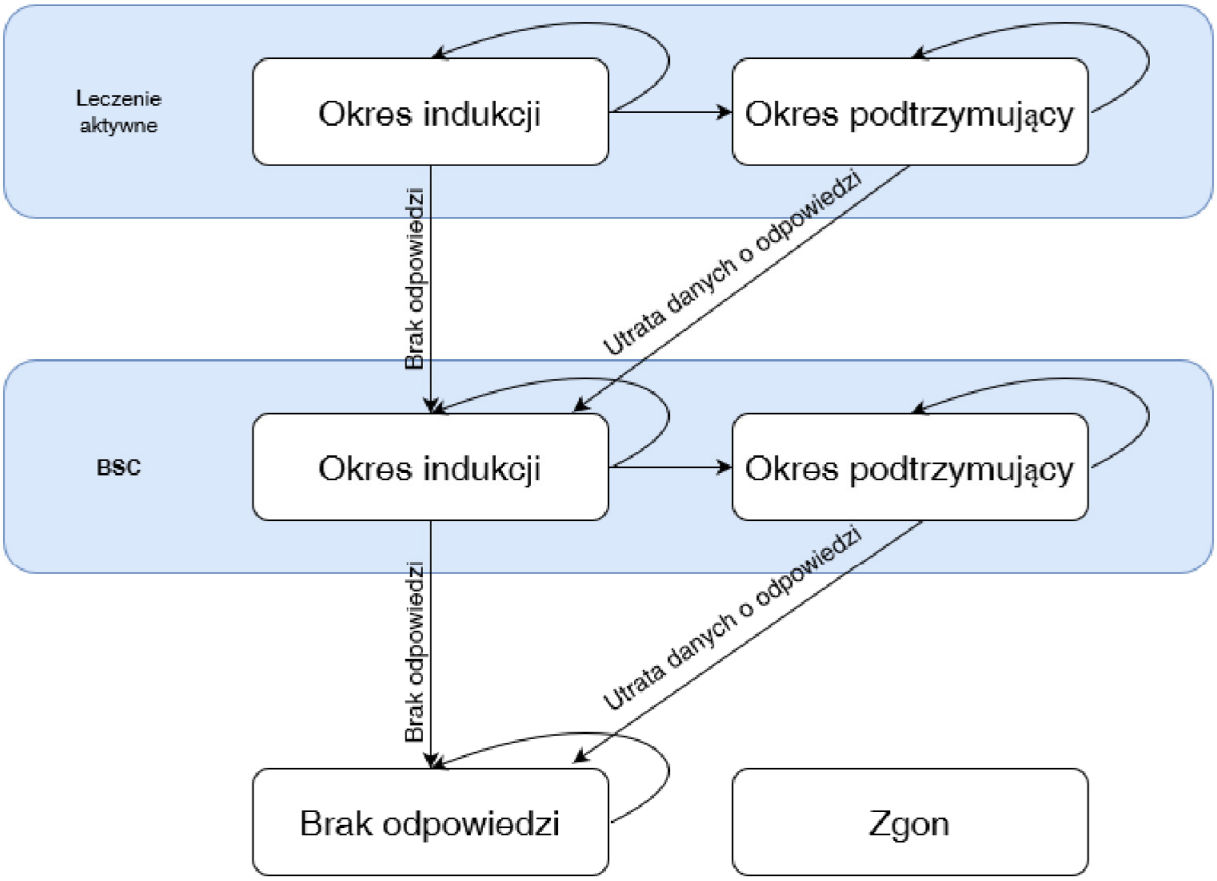
Stany zdrowia: indukcja i podtrzymanie leczenia odnoszą się do aktywnego leczenia u dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie. Dwa pozostałe stany zdrowotne: brak odpowiedzi/zmiana leczenia na BSC i zgon, są wspólne dla obu ramion i nie są bezpośrednio związane z leczeniem.

Pacjenci wkraczają do modelu w stan „indukcja", który reprezentuje okres próbny. Pacjenci kontynuują terapię w tym stanie do czasu pierwszej oceny odpowiedzi, następującej po 16 tygodniach, [redacted] i wynika z zapisów ChPL leku Olumiant. Po tym czasie pacjenci niedostatecznie odpowiadający na leczenie przechodzą do kolejnej linii leczenia (tj. BSC) i ponownie rozpoczynają w niej fazę indukcji.

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, po zakończeniu okresu indukcji przechodzą do stanu podtrzymującego. Pozostają w tym stanie do czasu przejścia do kolejnej linii leczenia (tj. BSC) lub do stanu „brak odpowiedzi". W przypadku pacjentów poddanych leczeniu podtrzymującemu założono, że poziom odpowiedzi jest stały na poziomie obserwowanym pod koniec okresu indukcji, tj. że poziom odpowiedzi w skali EASI utrzymuje się w czasie. Pacjenci przechodzą do stanu „brak odpowiedzi", gdy wyczerpali wszystkie inne opcje terapeutyczne uwzględnione w modelu.

W każdym momencie pacjenci mogą przejść do stanu „Zgon" pacjenci z dowolnego innego stanu zdrowia. Poniżej zaprezentowano strukturę modelu Markova wykorzystaną w modelu ekonomicznym (por. Rys. 1).

Rys. 1. Model Markova*.



* dla uproszczenia usunięto strzałki do stanu zdrowia „Zgon". Pacjenci mogą przejść do tego stanu z dowolnego innego stanu zdrowia w dowolnym momencie.

2.1.1 Długość cykli w modelu

W modelu zastosowano czterotygodniowe cykle (28 dni). Korekta połowy cyklu nie została uwzględniona ze względu na jego krótką długość.

Biorąc pod uwagę różne odniesienia czasowe danych wejściowych do modelu (np. roczne, trzymiesięczne), w modelu dokonano właściwych obliczeń w celu przeskalowania wszystkich zmiennych na okres czterech tygodni. Zastosowano dwie metody przeskalowywania w zależności od charakteru danych wejściowych.

W przypadku prawdopodobieństw, pierwszym krokiem było przekształcenie prawdopodobieństwa na stały współczynnik natychmiastowego ryzyka. Po drugie, wskaźnik ten konwertowano z powrotem na prawdopodobieństwo o pożądanej długości.

W przypadku danych wejściowych odnoszących się do wartości bezwzględnych, takich jak częstotliwość roczna (tj. liczba badań w ciągu roku) lub roczna liczba zaostrzeń, zastosowano przeliczenie liniowe poprzez podzielenie wartości, która ma być dostosowana, przez liczbę dni w roku, do której odnosi się parametr.

2.2 Parametry kliniczne

2.2.1 Charakterystyka pacjentów

Charakterystykę początkową pacjentów uwzględnioną w modelu przedstawiono w Tab. 4. Dane dotyczące pacjentów oraz odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem BARI i BSC zaczerpnięto z badania BREEZE AD-4 (JAIN). Zgodnie z charakterystyką początkową pacjentów w badaniu przyjęto, że pacjenci wchodzą do modelu w wieku 38,2 lat, a 64% pacjentów to mężczyźni.

Tab. 4. Charakterystyka początkowa pacjentów.

Parametr	Wartość		Źródło
	BARI	BSC*	
Pacjenci			
Średni wiek, lata	38,20		*BREEZE AD-4 (populacja JAIN)*
Odsetek płci męskiej	64%		
Odpowiedź na leczenie po 16 tygodniach			
EASI50	62,0%	40,9%	*BREEZE AD-4 (populacja JAIN)*
EASI75	34,8%	19,4%	

* dane dotyczące BSC reprezentują wyniki uzyskane w grupie przyjmującej placebo w badaniu BREEZE AD-4.

BSC — terapia standardowa; BARI — baricytynib; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry;

2.2.2 Odpowiedź na leczenie

W modelu odpowiedź na leczenie BARI i BSC zaczerpnięto z badania BREEZE AD-4. Dane BSC były reprezentowane przez odsetek odpowiedzi na placebo. Jako kryterium odpowiedzi na leczenie przyjęto wynik w skali EASI 50, który definiował pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i tym samym pod koniec okresu indukcji przeszli do stanu zdrowia podtrzymującego.

W przypadku danych dotyczących skuteczności w analizie wprowadzono zasadę wtórnego cenzurowania, odzwierciedlającą cenzurowanie po trwałym odstawieniu badanego leku. Uznano, że taka metoda lepiej odzwierciedla praktykę kliniczną niż cenzurowanie pierwotne, w przypadku którego pacjenci byli cenzurowani po trwałym odstawieniu badanego leku lub po otrzymaniu terapii ratunkowej (por. Tab. 5).

Tab. 5. Dane wejściowe dotyczące odpowiedzi na leczenie na podstawie danych z badania BREEZE AD-4.

Populacja	Leczenie	Odsetek pacjentów spełniających kryteria oceny, % (SE, %)	
		EASI50	EASI75
AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie	BARI	62,0 (5)	34,8 (5)
	BSC	40,9 (5)	19,4 (4)

AZS o ciężkim nasileniu	BARI	54,1 (8)	24,3 (7)
	BSC	43,2 (7)	13,6 (5)

AZS — atopowe zapalenie skóry; BARI — baricytynib; BSC — terapia standardowa; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; NRS — numeryczna skala szacunkowa; SE — błąd standardowy;

Po zakończeniu okresu indukcji pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, przechodzą do okresu podtrzymującego. W tej fazie pacjenci mogą przerwać leczenie.

Przerwanie leczenia między 16. a 52. tygodniem oparto na prawdopodobieństwie odpowiedzi w 52. tygodniu, uwarunkowanym odpowiedzią w 16. tygodniu. W przypadku BARI i BSC było to oparte na odpowiedzi EASI 75 w analizie post hoc badania BREEZE AD-4. Warunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi dla EASI 50 zaprezentowano poniżej (por. Tab. 6).

Tab. 6. Długotrwała odpowiedź EASI50.

Leczenie	Warunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi w 52. tygodniu przy odpowiedzi 16-tygodniowej, średnia (%)	Odsetek przerwania leczenia 16-52 tygodni
BARI	0,818	0,182
BSC	0,700	0,300

BARI — baricytynib; BSC — terapia standardowa; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry;

Warunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi w 52 tygodniu wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia między 16. a 52. tygodniem. Dokonano tego poprzez odjęcie warunkowego prawdopodobieństwa odpowiedzi w 52. tygodniu od prawdopodobieństwa odpowiedzi w czasie jej oceny. Następnie dokonano właściwych obliczeń w celu wyprowadzenia czterotygodniowego prawdopodobieństwa przerwania leczenia. W podejściu tym założono, że utrata odpowiedzi na leczenie u pacjentów w okresie między 16. a 52. tygodniem następuje w stałym i ciągłym tempie, zaś po utracie odpowiedzi na leczenie następuje przerwanie terapii.

2.2.3 Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia

Po 52 tygodniach w modelu uwzględniono roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia, które stanowiło roczny wskaźnik, przy którym pacjenci co roku odstawiają BARI z powodu braku długoterminowej skuteczności, działań niepożądanych, preferencji pacjenta lub decyzji lekarza.

Roczne prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia odnosi się do pacjentów w stanie zdrowia „podtrzymanie leczenia", począwszy od drugiego roku w modelu. Dane z pierwszego roku oparte były na definicjach trwałej odpowiedzi. Pacjenci, którzy zaprzestają stosowania BARI, przechodzą na leczenie BSC. Pacjenci, którzy zaprzestają leczenia BSC, przechodzą do stanu zdrowia „BSC — brak odpowiedzi". Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia w drugim i kolejnych latach dla BARI i BSC określono na podstawie danych z badania BREEZE AD-4 (por. Tab. 7).

Tab. 7. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia.

Leczenie	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	Źródło
BARI	0,321	BREEZE AD-4 — *analiza post-hoc*
BSC	0,289	

BARI — baricytynib; BSC — terapia standardowa;

2.2.4 Zgon

W analizie uwzględniono śmiertelność skorygowaną wiekiem, w podziale na płeć, na podstawie polskich tablic trwania życia [GUS 2020]. Danych nie korygowano ze względu na śmiertelność związaną z AZS. Wskaźniki zależne od wieku i płci połączono w jeden wskaźnik mieszany, oparty na proporcji mężczyzn i kobiet w modelu, który został opracowany na podstawie populacji BREEZE AD-4.

2.3 Użyteczności

Początkowe wartości użyteczności i ich zmiany w czasie względem wartości początkowych oparto o kryteria odpowiedzi na leczenie z badania BREEZE AD-4. Wartości użyteczności stanu zdrowia uzyskano poprzez zmapowanie EQ-5D-5L na EQ-5D-3L, których wartość oszacowano następnie przy użyciu brytyjskiego zestawu wartości [Dolan 1997]. Wartości użyteczności stanu zdrowia według poziomów odpowiedzi oparto na danych uzyskanych z badań klinicznych dotyczących BARI, stosując liniowe modele powtarzanych pomiarów z użytecznością jako zmienną zależną i poziomem odpowiedzi jako zmienną niezależną. W Tab. 8 zaprezentowano zastosowane w analizie wartości użyteczności.

Tab. 8. Wartości użyteczności stanu zdrowia (EQ-5D 3L) dla pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i o nasileniu ciężkim — wtórne cenzurowanie.

Parametr	Wartości użyteczności, EASI, średnia (SD)	
	Populacja pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie	Populacja z AZS o nasileniu ciężkim
Wartość początkowa	0,6250 (0,2715)	0,5573 (0,2938)
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po 16 tygodniach u osób odpowiadających na leczenie według wybranych kryteriów: Średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)		
EASI <50	0,1432 (0,1101, 0,1763)	0,1629 (0,1137, 0,2121)
EASI 50 (to <75)	0,1850 (0,1530, 0,2169)	0,2304 (0,1779, 0,2829)
EASI 75 to <90	0,2051 (0,1734, 0,2369)	0,2083 (0,1388, 0,2778)

AZS — atopowe zapalenie skóry; b.d. — brak danych; BARI — baricytynib; BSC — terapia standardowa; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; CI — przedział ufności;

Założono, że wraz z wiekiem użyteczność zdrowotna będzie się zmniejszać. Biorąc pod uwagę dożywotni horyzont ujęty w modelu, analiza podstawowa uwzględniała roczny współczynnik korekty dla wieku zaczerpnięty z danych brytyjskich, aby odzwierciedlić spadek użyteczności wraz z wiekiem [Ara 2011].

Działania niepożądane zgłaszane w ramach programu badawczego BREEZE-AD były na ogół łagodne i krótkotrwałe. Dlatego nie założono istotnego obniżenia HRQoL z powodu ich występowania. Dodatkowo działania niepożądane, były zasadniczo zrównoważone pomiędzy ramionami BARI i BSC, a poprzez nieuwzględnienie spadku użyteczności w związku z wystąpieniem działań niepożądanych uniknięto możliwości podwójnego naliczania, ponieważ działania niepożądane mogą wpływać na wartości użytkowe stanu zdrowia opartych na EQ-5D.

2.4 Koszty

W celu oszacowania pełnych kosztów związanych z leczeniem uwzględniono następujące kategorie:

- koszt substancji,
- koszt terapii standardowej (BSC),
- koszt leczenia towarzyszącego,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt diagnostyki i monitorowania,
- koszt leczenia zaostrzeń,
- koszt zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z wizytami ambulatoryjnymi,
- koszt hospitalizacji,
- koszty dodatkowe,
- koszty poniesione przy braku odpowiedzi.

W poniższych rozdziałach zaprezentowano koszty poniesione w horyzoncie czasowym, jakiego wprowadzenia dla danej kategorii kosztów wymagano w modelu. Szczegółowe obliczenia dotyczące poszczególnych grup leków zaprezentowano we kolejnych tabelach w rozdziałach 6-9.

2.4.1 Koszt substancji

Baricytynib nie jest lekiem refundowanym w badanym wskazaniu. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego. W Tab. 9 przedstawiono koszt BARI bez RSS oraz z uwzględnieniem RSS.

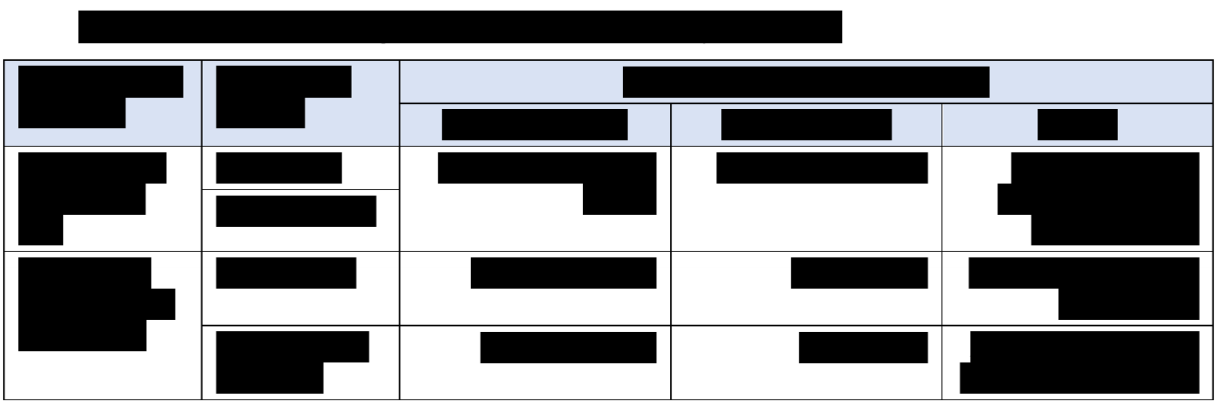
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]

[redacted]

2.4.2 Koszt terapii standardowej (BSC)

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.3 Koszt leczenia towarzyszącego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.4 Koszt kwalifikacji do PL

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.5 Koszt diagnostyki i monitorowania

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.6 Koszt leczenia zaostrzeń

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]		[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.7 Koszt zdarzeń niepożądanych

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.8 Koszty związane z wizytami ambulatoryjnymi

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.4.9 Koszt hospitalizacji

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.10 Koszty dodatkowe

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.11Koszty poniesione przy braku odpowiedzi na leczenie

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]
[redacted]			[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

HealthQuest

2.5 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

Ze względu na dużą ilość parametrów modelu nie przedstawiano ich dodatkowo w zbiorczej tabeli (która byłaby nieczytelna z uwagi na rozmiar). Parametry przedstawiono w tabelach w poprzedzających rozdziałach oraz w modelu ekonomicznym dołączonym do analizy.

2.6 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

Metody oceny niepewności zastosowane w modelu obejmowały: analizę scenariuszową, deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

2.6.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

2.6.1.1Scenariusz A - dyskontowanie

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto 0% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

2.6.1.2 Scenariusz B — 10-letni horyzont analizy

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ długości przyjętego horyzontu analizy na jej wyniki. Z uwagi na nieprzemijający, wieloletni charakter choroby w analizie przetestowano 10-letni horyzont, który jest wystarczająco długi, aby uchwycić skutki oraz koszty leczenia pacjentów z AZS.

2.6.1.3 Scenariusz C — EASI 75

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany przyjętego kryterium odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie definiowały pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie i tym samym pod koniec okresu indukcji przeszli do stanu zdrowia podtrzymującego. W przypadku scenariusza C odpowiedź zawężono do EASI 75.

2.6.2 Tornado

W niniejszej analizie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w formie wykresów tornado, prezentujących parametry, które mają najwyższy wpływ na ICUR. W tej części analizy wrażliwości uwzględniono zmienność parametrów dotyczących zużycia zasobów oraz użyteczności w granicach 20% od wartości podstawowej.

Wyniki są prezentowane jako ICUR o minimalnej i maksymalnej wartości i są wykreślane na diagramie tornada. Schemat tornada przedstawia ICUR na osi X oraz testowane parametry na osi Y. Parametry o największym wpływie na ICUR zaprezentowano na górze diagramu. Uwzględniono dziesięć najbardziej wpływowych zmiennych.

2.6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu zbadania łącznej niepewności szacunków parametrów bazowych wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. probabilistic sensitivity analysis).

Wartości wejściowe z modelu zostały pobrane z rozkładów wokół średnich parametrów wejściowych. Błędy standardowe (SE) dla każdego wejścia i odpowiednich rozkładów po-służyły do zdefiniowania miary niepewności parametru.

Niepewność szacunków parametrów przedstawiono za pomocą typowych rozkładów stosowanych w analizach probabilistycznych. PSA przeprowadzono w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1000 symulacji ukazujących rozkład empiryczny ICUR.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. scatter plot) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. cost-effectiveness acceptability curve), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, tj. 166 758 PLN/QALY).

2.7 Walidacja modelu

Autorzy oryginalnego modelu (ICON) przeprowadzili walidację techniczną, zgodnie z najlepszymi praktykami, z dokładnym przeglądem obliczeń i danych wejściowych w odniesieniu do ich pierwotnego źródła, aby upewnić się, że nie występują przypadkowe błędy obliczeniowe, logiczne lub transkrypcyjne.

Ponadto po dopasowaniu modelu do warunków polskich przeprowadzono jego walidację wewnętrzną, w ramach której wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICUR

wyniesie 0. Test wykazał zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

3 Wyniki

3.1 Pacjenci z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie

3.1.1 Analiza podstawowa

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]				

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

3.1.2 Analiza wrażliwości

3.1.2.1Scenariuszowa analiza wrażliwości

3.1.2.1.1 Scenariusz A — dyskontowanie

[redacted]

[redacted]

[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

[redacted]

3.1.2.1.2 Scenariusz B — 10-letni horyzont

[redacted]

[redacted]

[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			

[redacted]

3.1.2.1.3 Scenariusz C — EASI 75

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			

[redacted]

3.1.2.2 Wykresy tornado

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

3.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[redacted]

[redacted]

[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

3.2 Pacjenci z AZS o nasileniu ciężkim

3.2.1 Analiza podstawowa

[redacted]

[redacted]

[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]				

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

3.2.2 Analiza wrażliwości

3.2.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

3.2.2.1.1 Scenariusz A — dyskontowanie

[redacted]

[redacted]

[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			

[redacted]

3.2.2.1.2 Scenariusz B — 10-letni horyzont

[redacted]

[redacted]

[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			

[redacted]

3.2.2.1.3 Scenariusz C — EASI 75

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]			

[redacted]

3.2.2.2 Wykresy tornado

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

3.2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[redacted]

[redacted]

[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HealthQuest

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[2] Preparat można przyjmować także w dawce 2 mg raz na dobę. Jest to rozwiązanie zalecane u pacjentów ≥75 r.ż., lub u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie oraz u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę. Wariant ten został jednak pominięty w analizie, ponieważ dla dawki 2 mg proponowane są identyczne warunki cenowe jak w przypadku dawki 4 mg, dlatego uwzględnienie niższej dawki nie miałoby wpływu na wyniki analizy.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		

[redacted]

5 Dyskusja i wnioski

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Olumiant® (substancja czynna baricytynib, BARI) w dawce 4 mg finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów:

[redacted]

tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego (PL).

Zgodnie z ChPL produktu Olumiant® w przypadku pacjentów z AZS zalecana dawka BARI wynosi 4 mg na dobę. Dawka 2 mg na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę [Olumiant ChPL]. Również w przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez NICE 2020, gdzie wykorzystano badanie BREEZE AD-4, w którym rozważano różne dawki BARI (1 mg, 2 mg i 4 mg) vs. placebo, za zalecaną oraz priorytetową uznano dawkę 4 mg, ponieważ zgodnie z ChPL jest to dawka odpowiednia dla większości pacjentów. Zgodnie z powyższym w niniejszej analizie pod uwagę wzięto wyłącznie koszt interwencji właściwy dla stosowania BARI w dawce 4 mg raz na dobę, traktując ten schemat dawkowania jako podstawowy i wskazany w przeważającej części populacji. Dodatkowo, dla dawki 2 mg proponowane są identyczne warunki cenowe jak w przypadku dawki 4 mg, dlatego uwzględnienie niższej dawki nie miałoby wpływu na wyniki analizy.

Obie dawki baricytynibu (2 mg oraz 4 mg) należy uznać za tę samą technologię medyczną posiadającą wspólną Charakterystykę Produktu Leczniczego: „Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant® wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażenia-mi w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę można także rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę" [ChPL Olumiant®] - dawka 2 mg nie ma oddzielnego wskazania do stosowania niż dawka 4 mg, jej stosowanie jest wskazywane jako możliwe, ale nie obligatoryjne.

Potwierdzenie dla niskiego odsetka chorych stosujących dawkę 2 mg, zgodnie z informacji zawartej w ChPL produktu oraz w stanowisku NICE, gdzie uznano dawkę 4 mg za wiodącą, [redacted]

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Olumiant 2021]. Jak wykazano w analizie klinicznej BARI stanowi skuteczną i bezpieczną technologię w AZS. Dodatkowo obecnie brakuje innowacyjnych opcji terapeutycznych skierowanych do pacjentów z AZS — nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla BARI. Dlatego w analizie jako główny komparator dla ocenianej technologii przyjęto najlepsze leczenie podtrzymujące, BSC.

Jednocześnie w związku z pozytywnymi rekomendacjami AOTMIT dotyczącymi produktu leczniczego Dupixent®, pomimo faktu, iż na dzień złożenia wniosku nie jest objęty refundacją, wybrano go jako komparator dodatkowy.

Analizę ekonomiczną dotyczącą porównania BARI vs. BSC przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego przez firmę ICON modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model, zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. [redacted] Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla populacji z ciężkim nasileniem AZS wykorzystując dane kliniczne z badania BREEZE AD 4 ograniczone do subpopulacji JAIN-*severe*.

Analizę CUA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych — NFZ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). Z uwagi na nieprzemijający charakter choroby w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Wyniki zaprezentowano osobno w populacji pacjentów: z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie oraz z AZS o nasileniu ciężkim.

Jak w przypadku każdego modelu ekonomicznego konieczne było przyjęcie pewnych założeń. W zakresie doboru kategorii kosztów oraz zużycia zasobów należy wziąć pod uwagę charakter choroby, jaką jest AZS. Z uwagi na fakt, iż objawy choroby mogą znacznie różnić się u każdego pacjenta, np. w zakresie obszaru ciała zajętego zmianami, leczenie powinno być dobrane indywidualnie. W warunkach modelu konieczne było jednak przyjęcie pewnych uśrednionych wartości. Istotnym źródłem niepewności jest także konieczność ekstrapolacji danych. Ze względu na innowacyjny charakter leczenia, niektóre czynniki, takie jak długoterminowe stosowanie leku, są trudne do oszacowania.

W związku z niepewnością części parametrów, zmiany ich wartości przetestowano w ramach analizy wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych danych dotyczących zużycia zasobów medycznych i kosztów ponoszonych przez chorego.

Polskie wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z AZS [Nowicki 2019a, Nowicki 2019b] stanowiły podstawę doboru kategorii oraz zużycia zasobów w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, co stanowi niewątpliwą zaletę analizy. W przypadku braku precyzyjnych danych dotyczących zużycia zasobów, uzupełniono je informacjami zamieszczonymi w ChPL poszczególnych produktów. W przypadku braku dedykowanych danych odnoszących się do częstotliwości i prawdopodobieństw występowania zdarzeń w modelu, wykorzystywano dane

z raportu NICE TA681 bezpośrednio dotyczącego leczenia z zastosowaniem BARI u pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie.

Koszt aktualnie refundowanych preparatów stosowanych w analizowanym wskazaniu oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r [Obwieszczenie MZ 2021], natomiast średnie ceny produktów pełnopłatnych przyjęto na podstawie danych dostępnych na stronie internetowej mp.pl oraz doz.pl. Przypisanie kosztów taką metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

W analizie założono, że pacjenci stosujący BARI nie pomijają dawek leku i w 100% przestrzegają zaleceń lekarskich. Założenie to jest założeniem konserwatywnym i uwzględnienia pełny koszt BARI w horyzoncie analizy. Przyjęto, że koszty w poszczególnych kategoriach są identyczne w grupie chorych z odpowiedzią i bez odpowiedzi na leczenie, różnicę stanowi wyłącznie prawdopodobieństwo występowania zdarzeń w obu grupach.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie, oprócz perspektywy (perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej w dwóch uwzględnionych subpopulacjach) uwzględniono proponowany przez Wnioskodawcę RSS, który w znaczący sposób wpływa na obniżenie kosztów terapii.

[redacted]

[redacted]

BARI stanowi skuteczną metodę leczenia pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie oraz o nasileniu wyłącznie ciężkim. [redacted]

Ze względu na możliwość podawania doustnego i korzystny profil ryzyka i korzyści BARI jest ważną i wartościową klinicznie i ekonomicznie opcją leczenia pacjentów z AZS.

BARI rozszerza możliwości leczenia pacjentów z AZS, dla których do tej pory nie istniało skuteczne leczenie przyczynowe, a stosowane do tej pory leczenie, nie było wystarczająco skuteczne i wiązało się z działaniami niepożądanymi oraz z koniecznością zakupu szeregu różnorodnych preparatów o ograniczonym działaniu. W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia potrzeby medycznej.

6 Aneks 1. Koszt leków w terapii standardowej

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							

[redacted]

7 Aneks 2. Koszt leków w terapii towarzyszącej

[redacted]

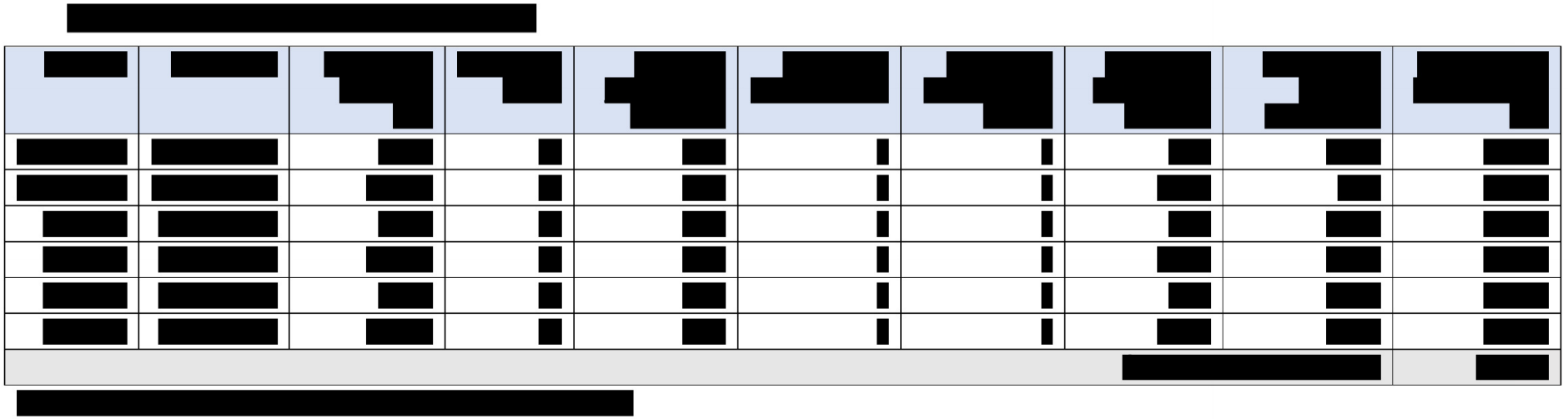
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

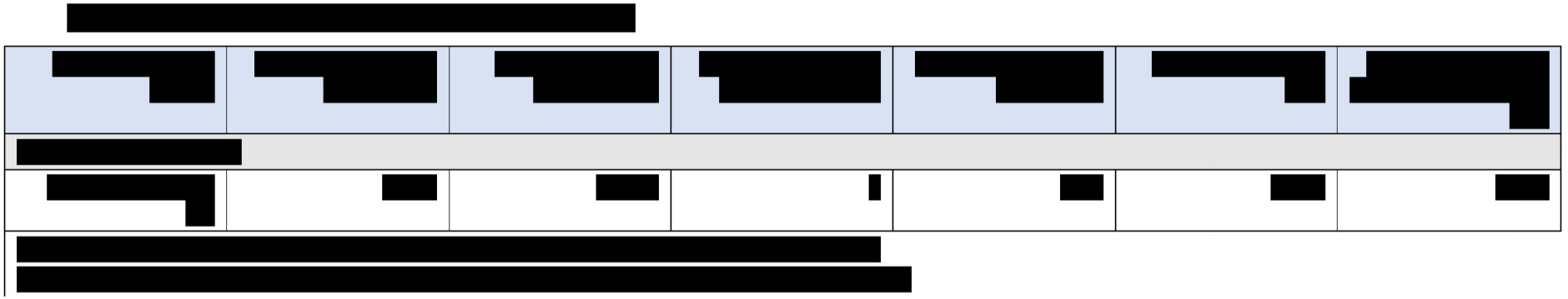
[redacted]

[redacted]

[redacted]

8 Aneks 3. Koszt leczenia zaostrzeń





[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
					[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							

[redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						

9 Aneks 4. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			[redacted]
[redacted]			[redacted]
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			[redacted]
[redacted]			[redacted]
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			[redacted]
[redacted]			[redacted]
[redacted]			
[redacted]			

10 Aneks 5. Przegląd analiz ekonomicznych

10.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących BARI w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 55 i Tab. 56.

Tab. 55. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukiwania: 20.09.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	olumiant	647
#2	baricitinib	647
#3	"baricitinib" [Supplementary Concept]	281
#4	LY3009104	647
#5	LY-3009104	647
#6	LY 3009104	647
#7	INCB028050	649
#8	(("baricitinib" [Supplementary Concept]) OR (baricitinib)) OR (olumiant) OR (INCB028050)) OR (LY 3009104)) OR (LY-3009104)) OR (LY3009104)	649
#9	economic*	798661
#10	cost*	892817
#11	CEA	46347
#12	CUA	2734
#13	CMA	6085
#14	((((economic*) OR (cost*)) OR (CEA)) OR (CUA)) OR (CMA)	1472215
#15	(((((CMA) OR (CUA)) OR (CEA)) OR (cost*)) OR (economic*)) AND ((("baricitinib" [Supplementary Concept]) OR (baricitinib)) OR (olumiant))	45

Tab. 56. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukiwania: 20.09.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	olumiant	29
#2	baricitinib	480
#3	LY3009104	82
#4	LY-3009104	2
#5	LY 3009104	2
#6	INCB028050	20
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	491

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	economic*	34325
#9	cost*	88190
#10	CEA	2019
#11	CUA	198
#12	CMA	2300
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	104043
#14	#7 AND #13	16

Włączono opracowana spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca BARI,
- u dorosłych pacjentów w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła,
- oraz inne istotne elementy.

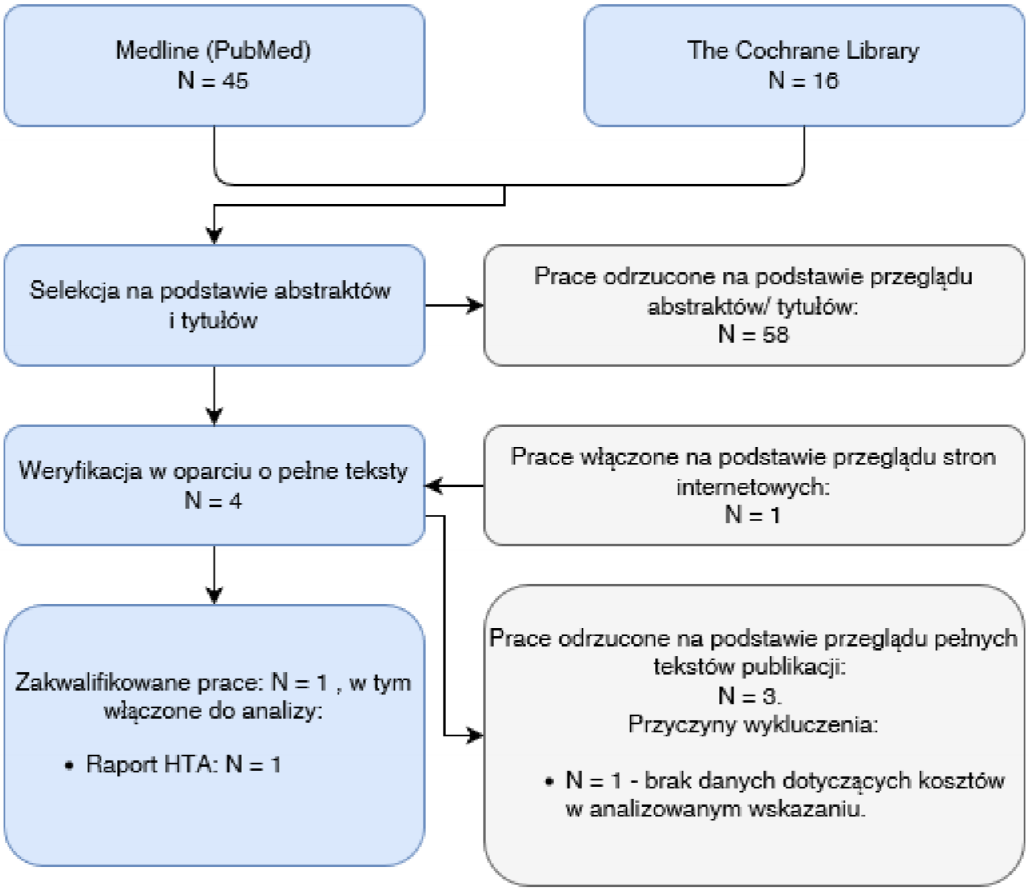
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

10.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 61 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 3 opracowania, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo w wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do badania.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jeden raport HTA [NICE TA681]. Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono niżej (por. Tab. 57). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 34).

Rys. 34. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 57) oraz wykluczonych (por. Tab. 58) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 57. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Raporty HTA		
1.	NICE TA681	Single Technology Appraisal Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1622] Committee Papers

Tab. 58. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Analizy ekonomiczne		
1.	Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N, Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 9. Art. No.: CD013206.	Brak danych dotyczących kosztów leczenia AZS
2.	Silverberg J, Boguniewicz M, Waibel J, Weisman J, Strowd L, Sun L, Ding Y, Goldblum O, Nunes F, Simpson E, Clinical tailoring of Baricitinib 2 mg in atopic dermatitis: baseline body surface area and	Brak danych dotyczących

	rapid onset of action identifies response at week 16, British journal of dermatology, 2021, 184(3), e69-e70.	kosztów leczenia AZS
3.	Silverberg J, Boguniewicz M, Waibel J, Weisman J, Strowd L, Sun L, Ding Y, Goldblum O, Nunes F, Simpson E, Clinical tailoring of Baricitinib 2 mg in atopic dermatitis: baseline body surface area and rapid onset of action identifies response at week 16, Journal of clinical and aesthetic dermatology, 2021, 14(5 SUPPL 1), S10-S11	Brak danych dotyczących kosztów leczenia AZS

10.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

10.3.1 Raport NICE TA681

Celem analizy ekonomicznej NICE TA681 była ocena efektywności kosztowej BARI w porównaniu z DUPI i BSC w leczeniu pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu co najmniej jednego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego z powodu nietolerancji, przeciwwskazań lub niewystarczającej kontroli objawów choroby.

Model oparto na strukturze Markowa, aby odpowiednio uchwycić kluczowe cechy AZS. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NHS i Personal Social Services (PSS) i obejmowała jedynie bezpośrednie koszty medyczne w horyzoncie czasowym obejmującym całe życie. Kluczowe dane dotyczące skuteczności i użyteczności BARI pochodziły z kluczowego badania BREEZE-AD.

W analizie wykazano, iż BARI był efektywny kosztowo w porównaniu z DUPI i BSC, które uznano za najistotniejsze klinicznie komparatory dla tej populacji. Wartości ICER, które przekraczały próg 20 000-30 000 £ na QALY, uznawano za opłacalne. W przypadku porównania BARI vs. BSC ICER był równy £17,941 / QALY. W porównaniu BARI vs. DUPI, BARI był mniej efektywny w zakresie QALY, ale również mniej kosztowny w porównaniu z DUPI. ICER wyniósł 203 525 £ / QALY. Wyniki wykazały, że BARI jest efektywną kosztowo opcją leczenia AZS w ramach NHS w porównaniu z DUPI i BSC.

11 Aneks 6. Przegląd wartości użyteczności

11.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Ostatniej aktualizacji przeglądu dokonano 21.09.2021 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 21.09.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	atopic dermatitis	3068/9
#2	Atopic	45475
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	135242
#4	(Atopic) AND (Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema)	32294
#5	(Atopic dermatitis) OR ((Atopic) AND (Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema))	32294
#6	EQ-5D OR EQ5D OR EQ 5D OR euroqol OR euroquol	13331
#7	**((atopic dermatitis) OR ((Atopic) AND (Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema))) AND (EQ-5D OR EQ5D OR EQ 5D OR euroqol OR euroquol)**	**37**

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii niż AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie lub ciężkim,
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie lub ciężkim.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,

- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

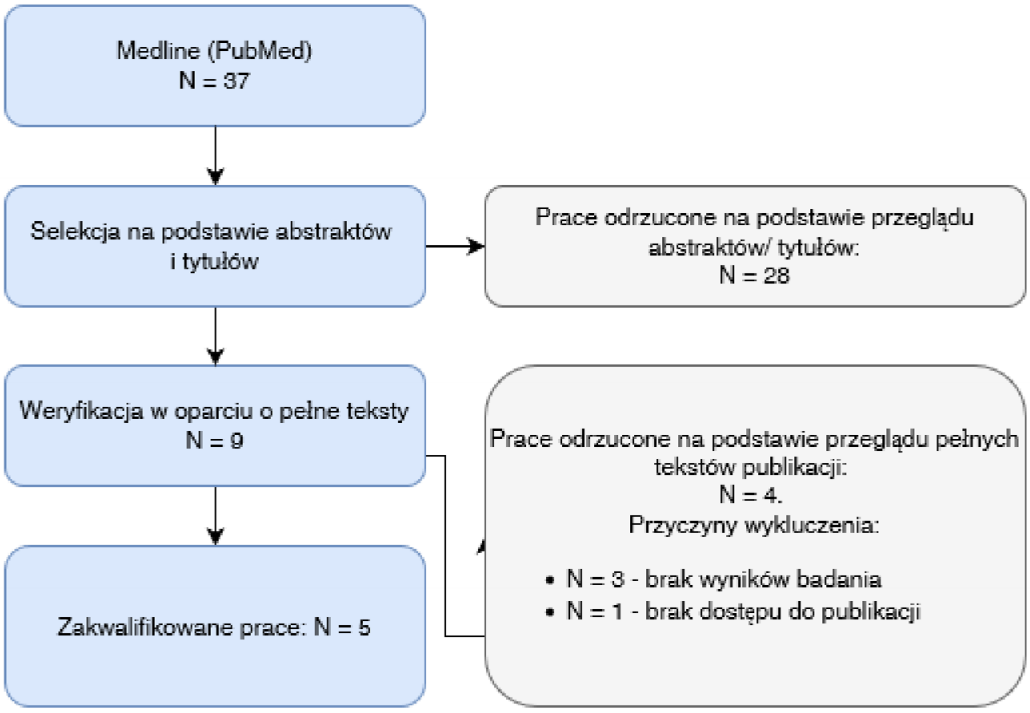
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

11.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 37 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 12 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, siedem publikacji zostało wykluczonych z analizy. Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono niżej (por. Tab. 60). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 35)

Rys. 35. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac wykluczonych (por. Tab. 60) z przeglądu użyteczności.

Tab. 60. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Wollenberg A, Kataoka Y, Remitz A, Beissert S, Mastey V, Ardeleanu M, Chen Z, Gadkari A, Chao J, Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials	Brak wartości użyteczności uwzględnionych w modelu

	SOLO 1 and SOLO 2, J Dermatolog Treat. 2019 Jun 9:1-9. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836. [Epub ahead of print]	
2.	Vinding GR, Knudsen KM, Ellervik C, Olesen AB, Jemec GB. Self-reported skin morbidities and health-related quality of life: a population-based nested case-control study. Dermatology. 2014;228(3):261-8.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
3.	Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study Atopic Health. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jun;28(6):719-26.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
4.	Lio P, Wollenberg A, Thyssen J, Pierce E, Rueda M, DeLozier A, Ross Terres J, Anderson P, Milligan G, Piercy J, Silverberg J, Paul C, Impact of Atopic Dermatitis Lesion Location on Quality of Life in Adult Patients in a Real-world Study. 12. J Drugs Dermatol. 2020 Oct 1;19(10):943-948	Brak dostępu do publikacji

11.3 Omówienie włączonych badań

Poniżej przedstawiono omówienie włączonych badań wraz ze szczegółami badania, podanymi wartościami użyteczności oraz komentarzem dotyczącym uwzględnienia wartości w niniejszej analizie (por. Tab. 61). Jedynie w kilku publikacjach wykorzystano preferowaną metodę pomiaru użyteczności — kwestionariusz EQ-5D. W pozostałych pracach metody pomiaru użyteczności dla ocenianych stanów zdrowotnych nie zostały przedstawione przez autorów.

Tab. 61. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności
Poole 2009	Dorośli chorzy z atopowym zapaleniem skóry, leczeni takrolimusem	Użyteczności przed leczeniem takrolimusem: choroba umiarkowana: 0,796, choroba ciężka: 0,760; Użyteczności po ≤6 tyg. leczeniu takrolimusem: choroba umiarkowana: 0,842, choroba ciężka: 0,836
Simpson 2016	Dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, niewystarczająco leczeni miejscowo	Dupilumab 300 mg co 2 tyg: EQ-5D index: 0,587, zmiana 0,230; EQ-5D-VAS: 56,3, zmiana 14,1; Placebo: EQ-5D index: 0,654, zmiana 0,028; EQ-5D-VAS: 59,7, zmiana 2,4
Simpson 2016b	Dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, niewystarczająco leczeni miejscowo	Niezależnie od stosowanego leczenia w badaniu: EQ-5D-VAS: 60,0 (SD=22,9)
Simpson 2017	Dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, niewystarczająco leczeni miejscowo	Dupilumab 300 mg co 2 tyg.: EQ-5D utility score: 0,629, zmiana 0,210; placebo: EQ-5D utility score: 0,611, zmiana 0,031
Anderson 2019	Dorośli chorzy z atopowym zapaleniem skóry	EQ-5D w populacji pacjentów od umiarkowanego po ciężkie: • Francja: 0,71

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności
		• Niemcy: 0,62 • Wielka Brytania: 0,66

Spis rysunków

Rys. 1. Model Markova* 16
[redacted] 36
[redacted] 36
[redacted] 37
[redacted] 37
[redacted] 40
[redacted] 41
[redacted] 41
[redacted] 42
[redacted] 43
[redacted] 44
[redacted] 44
[redacted] 45
[redacted] 45
[redacted] 46
[redacted] 46
[redacted] 47
[redacted] 49

[redacted] 49
[redacted] 50
[redacted] 50
[redacted] 53
[redacted] 54
[redacted] 54
[redacted] 55
[redacted] 56
[redacted] 57
[redacted] 57
[redacted] 58
[redacted] 58
[redacted] 59
[redacted] 59
[redacted] 60
Rys. 34. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). 87
Rys. 35. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA). 90

Spis tabel

[redacted] .. 10
[redacted] 12
[redacted] 13
Tab. 4. Charakterystyka początkowa pacjentów. 17
Tab. 5. Dane wejściowe dotyczące odpowiedzi na leczenie na podstawie danych z badania BREEZE AD-4. 17
Tab. 6. Długotrwała odpowiedź EASI50. 18
Tab. 7. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia. 19
Tab. 8. Wartości użyteczności stanu zdrowia (EQ-5D 3L) dla pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i o nasileniu ciężkim — wtórne cenzurowanie. 19
[redacted] 20
[redacted] 21
[redacted] 22
[redacted] 23
[redacted] 23
[redacted] 24
[redacted] 24
[redacted] 24
[redacted] 25
[redacted] 26
[redacted] 26
[redacted] 27
[redacted] 28
[redacted] 28
[redacted] 29
[redacted] 30
[redacted] 35
[redacted] 38
[redacted] 38

[redacted] 39
[redacted] 42
[redacted] 48
[redacted] 51
[redacted] 51
[redacted] 52
[redacted] 55
[redacted] 63
[redacted] 66
[redacted] 67
[redacted] 67
[redacted] 68
[redacted] 69
[redacted] 75
[redacted] 75
[redacted] 77
[redacted] 78
[redacted] 79
[redacted] 80
[redacted] 80
[redacted] 81
[redacted] 81
[redacted] 82
[redacted] 82

[redacted] 84
[redacted] 84
[redacted] 84
Tab. 55. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukiwania: 20.09.2021 r. 85
Tab. 56. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukiwania: 20.09.2021 r. 85
Tab. 57. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych. 87
Tab. 58. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych. 87
Tab. 59. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 21.09.2021 r. 89
Tab. 60. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności. 90
Tab. 61. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego. 91

Bibliografia

129/2021/DSOZ Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

162/2020/DGL Zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 lipca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

25/2020/DSOZ Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

55/2021/DSOZ Zarządzenia nr 55/2021/DSOZ z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne

[redacted]

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016

[redacted]

Ara 2011 Ara, R. and J.E. Brazier, Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. Value Health, 2011. 14(4): p. 539-45.

Atopowe zapalenie skóry — raport Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Owczarek W, Atopowe zapalenie skóry w Polsce — Raport, Marzec 2021.

AWA Momecutan 2016 Wniosek o objęcie refundacją leku Momecutan we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Analiza weryfikacyjna Nr OT.4350.5.2016., AOTMiT, 3 czerwca 2016 r.

[redacted]

BREEZE-AD4 A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (BREEZE-AD4), https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03428100, data ostatniego dostępu: 2022.04.22

ChPL AZA Charakterystyka Produktu Leczniczego

Dolan 1997 Dolan, P., Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care, 1997. 35(11): p. 1095-108.

DOZ.pl	https://www.doz.pl/
GUS 2020	Główny Urząd Statystyczny, https://stat.gov.pl/ [dostęp: 09.09.2021 r.]
KB 2021	https://kb.pl/porady/cennik-wizyt-lekarskich-w-calej-polsce-zobacz-ile-kosztuje-wizyta-u-specjalisty-_med/
Komunikat Prezesa AOTMiT 2021	Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/ ostatni dostęp: 2022.04.22
Medycyna Praktyczna	Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pacjent/
NICE TA534	Single Technology Appraisal Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048], Committee Papers, 2018
NICE TA681	Single Technology Appraisal Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1622] Committee Papers, June 2020
Nowicki 2019a	Nowicki R, Trzeciak M, Kaczmarski M, Wilkowska A i in. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 354–371.
Nowicki 2019b	Nowicki R, Trzeciak M, Kaczmarski M, Wilkowska A i in. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapeutyczne. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 475–485
Obwieszczenie MZ 2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
Obwieszczenie MZ 2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
Olumiant ChPL	Olumiant®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf
PTCA	Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych, https://www.ptca.pl/baza-wiedzy/sprawdzone-produkty-atopowe
Rekomendacja AOTMiT	Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0). Analiza Weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT.4331.11.2020.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

Zuberbier 2006 Zuberbier, T., et al., Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 2006. 118(1): p. 226-32.